

bei hypophysektomierten Tieren nicht beobachtet werden konnte. Sie schließen aus diesen Befunden, daß unter der Oestronwirkung eine gesteigerte Bildung von corticotropem Hormon erfolgt.

Zahlreiche Abhandlungen besagen, daß die Hypertrophie der NNR nicht nur durch die Behandlung mit Auszügen innersekretorischer Drüsen, sondern auch durch die Einwirkung von Stoffen wesentlich anderer Natur zu erzielen sei. KAWAMURA, KRYLOW, STERNBERG, SCHÖNHEIMER u. a. beobachteten die Hypertrophie der NNR nach Verabreichung von *Cholesterin* infolge Anhäufung desselben in der Rinde. Zu demselben Ergebnis gelangte CHUMA nach Verfütterung von *Lanolin*; FLEXNER, CRUZ u. a. sahen Hypertrophie der NNR nach *Ricin*vergiftung, BERNARD und BIGART, GOUGET, ferner PEISACHOWITSCH nach chronischer *Bleivergiftung*, HORMUCHI nach chronischer *Morphin*vergiftung, KOSDOBA nach chronischer *Nikotin*vergiftung, HECKE nach *Thallium*vergiftung, SELYE und COLLIP nach Formalinvergiftung auftreten. DONALDSON und MEESER beobachteten Hypertrophie der NNR im Tierversuch nach starker körperlicher Anstrengung der Tiere, z. B. bei Ratten, VERZÁR und PÉTER u. a. bei B-Avitaminose.

Diese Ergebnisse gestatten den Schluß, daß es sich bei der Hypertrophie der NNR nach Thyroxin und anderen innersekretorischen Drüsenextrakten nicht — wie man bisher angenommen hatte — um eine spezifische Hormonwirkung handelt, sondern wahrscheinlich um eine Wirkung, wie sie auch durch andere Stoffe ausgeübt werden kann. Für die durch verschiedenartige Beeinflussung auftretende NNR-Hypertrophie ist demnach eine gemeinsame Ursache verantwortlich zu machen, die nach der Einwirkung verschiedener Stoffe in gleicher Weise zur Geltung gelangt. Eine derartige gemeinsame Ursache ist die *Änderung des Chemismus* im Organismus. Für die Richtigkeit unserer Auffassung sprechen neben den oben angeführten Ergebnissen auch unsere eigenen Versuchsergebnisse. Diese zeigten, daß durch die Änderung des Chemismus, ohne jede Hormongabe, eine Nebennierenrindenhypertrophie gleichen Ausmaßes zu erzielen ist, wie sie nach der Verabreichung von Thyoxin oder HVL-Extrakt, also durch ein adrenotropes bzw. corticotropes Hormon entsteht.

## 2. Erzeugung der NNR.-Hypertrophie durch Ammoniumhydroxyd.

Bei Nachforschungen über die Wirkung des Ammoniaks auf den lebenden Organismus gelangten wir zu mehreren wertvollen Ergebnissen in Bezug auf die Hypertrophie und Funktion der Nebennieren. Über diese Ergebnisse berichteten wir zuerst im Rahmen einer Tagung des Ärztevereins in Szeged (18. 2. 38) und später in der „Endokrinologie“ (21, 315, 1939). Um das weiter unten gesagte leichter verständlich zu machen, seien diese Versuche hier kurz wiederholt.

51 Kaninchen erhielten längere Zeit hindurch (5, 5 — 510 Tage) zu Beginn jeden zweiten Tag, später täglich in steigenden Mengen

je 50—80 ccm einer  $\frac{1}{2}$ —1%-igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung durch die Magensonde. Beobachtet wurden: *Körpergewicht* und *Blutdruck* der Tiere, nach dem Tod bzw. der Tötung derselben das *Gesamtgewicht* der *beiden Nebennieren*, das histologische Bild und schließlich der Fett- und *Cholesteringehalt* chemisch und polarimetrisch.

Das Körpergewicht der Tiere betrug zu Beginn der Behandlung 2000 bis 3600 g. Sie hatten 3 bis 106 Dosen Ammoniak erhalten und verendeten zwischen 5,5 Tagen und 17 Monaten zu den verschiedensten Zeitpunkten, entweder spontan oder sie wurden durch Luftembolie getötet. Das Gewicht beider Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen schwankte zwischen 40 und 142 cg, das entspricht einem Mittelwert von 78,22 cg mit einem mittleren Fehler von  $\pm 2,98$ . Bei 41 Kontrolltieren ähnlichen Lebensalters und Körpergewichtes betrug hingegen das Gewicht beider Nebennieren 20 bis 56 cg = Mittelwert 40,00 cg, mittlerer Fehler =  $\pm 1,34$ . Unsere Normalwerte stimmen mit den im Schrifttum angegebenen (BAGER, FÓNAY, GERLEI u. a.) überein.

Das *Gewicht der Nebennieren* der mit *Ammoniak* längere Zeit hindurch behandelten Kaninchen zeigt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine erhebliche *Zunahme*. Aus folgender Gleichung ist zu ersehen (nach PÜTTER), daß diese Gewichtszunahme als signifikant anzusprechen ist:

$$K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}}$$

$K$  bedeutet den signifikanten Unterschied,  $M_1$  und  $M_2$  die Mittelwerte (Durchschnittsgewichte) der beiden miteinander verglichenen Nebennieren und  $\mu_1$  so wie  $\mu_2$  die mittleren Fehler. Bekanntlich darf der Unterschied als signifikant angesehen werden, wenn der Wert  $K$  mehr beträgt als 5, er gilt als wahrscheinlich, wenn  $K$  gleich 3 ist und Werte unter 3 sind als nicht signifikant zu bezeichnen. Nach Eintragen der entsprechenden Werte ergibt sich in unserem Fall  $K = 11,62$ , der Unterschied ist demnach bestimmt als signifikant anzusprechen. An der Hand der mittleren Gewichte läßt sich noch feststellen, daß das Durchschnittsgewicht der Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen um 95% größer ist, als das Nebennierengewicht der unbehandelten Kontrolltiere.

Die Maße und die Gestalt der Nebennieren, der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen erfuhren ebenfalls eine Änderung. Die Nebennieren der gesunden, unbehandelten Kaninchen sind meist rundlich oder zeigen abgerundete dreieckartige Form und sind flach; die vergrößerten Nebennieren der mit Ammoniak behandelten Tiere sind hingegen insbesondere im mittleren Anteil stark verdickt, wodurch sie faßförmig erscheinen (Abb. 1.). Bei den Kaninchen, welche monatelang reichlich Ammoniak erhalten hatten, bei denen jedoch danach die Behandlung auf längere Zeit unterbrochen wurde, fanden wir meist beträchtlich vergrößerte, aber kahnförmig abgeflachte Nebennieren mit zahlreichen narbenartigen Einziehungen an der Oberfläche. Diese Erscheinung war nur nach kräftiger und stark protrahierter (17 Monate) Behandlung zu beobachten.

Bei der Betrachtung des Querschnittes kann man schon mit freiem Auge feststellen, daß die Hypertrophie des Organs in erster

Linie der hochgradigen Verbreiterung der Rindensubstanz zuzuschreiben ist. (Abb. 2). In einigen Fällen bestand auch mäßige Hypertrophie der Marksubstanz; es gab hingegen verschleppte Fälle, bei denen Atrophie der Marksubstanz zu beobachten war.

**Histologischer Befund:** In den Zellen der *Zona glomerulosa* der NNR normaler Kaninchen findet sich meist kein Lipoid oder höchstens wenige kleine Lipoidkörnchen in den der *Zona fasciculata* benachbarten Zellen. Die Zellen der *Zona fasciculata* enthalten Lipoid in wechselnden Mengen meist in der Form zahlreicher feiner Körnchen oder kleiner Tropfen; in den Zellen der *Zona reticularis* findet sich entweder kein Lipoid oder nur wenige feine Körnchen. Die Zellen der Marksubstanz des gesunden Kaninchens enthalten niemals Lipoid.

**Ammoniaktiere:** Bei den 5,5 — 8 Tage behandelten Kaninchen befand sich außer der Hyperämie der Nebennieren keinerlei Veränderung. Nach der 9 — 10 Tage dauernden Behandlung kommt es jedoch vornehmlich in der *Z. fasciculata*, in geringerem Maße auch in der *Z. reticularis*, zu einer auffallenden Vermehrung der Lipoiden. Im Gegensatz zu normalen Verhältnissen treten etwa von diesem Zeitpunkt der Behandlung an in den Zellen der *Z. fasciculata* und *Z. reticularis* große Lipoidtropfen auf, die viele Zellen prall füllen, wodurch sich diese allmählich mehr oder weniger vergrößern, oft ihre Form einbüßen, anquellen und ihre Grenzen schwer oder gar nicht erkennen lassen (Färbung: Sudan III). Die Zellkerne sind in den ersten Wochen noch deutlich sichtbar und werden sogar chromatinreich: mit der Zunahme der Lipoidanhäufung werden sie immer mehr an den Zellrand gedrängt und werden bei den stärker behandelten Tieren (etwa vom 45. Tag an) pyknotisch. Später verschwindet stellenweise das Chromatinnetz oder die Kernmembran, oder aber der Kern zerfällt in kleine Körnchen (Karyorhexis); endlich kann der Zellkern vollkommen verschwinden (Nekrose). Inzwischen können mehrere derart veränderte benachbarte Zellen infolge des Verschwindens der Zellgrenzen miteinander verschmelzen und diese bilden dann je nach der Schicht, in der sie liegen, Lipoidherde verschiedener Gestalt (60 Tage). In der *Z. fasciculata* erscheinen sie der kolumnenartigen Anordnung der Zellen entsprechend zylinderrförmig oder faßförmig, in der *Z. reticularis* stellen sie mehr oder weniger runde, von der Umgebung deutlich abgegrenzte, aus großen Lipoidtropfen bestehende Gebiete dar, die von den Zellreihen der Rinde durch eine dünne Bindegewebsschicht getrennt werden. LÖWENTHAL nannte diese Gebilde Paraxanthomzellen, da sie kein Cholesterin enthalten. Unserer Ansicht nach darf man nur dann von Paraxanthom- oder Pseudoxanthomzellen sprechen, solange in den beschriebenen Gebilden noch Zellkerne nachweisbar sind; in den hier erwähnten Fällen sind aber die Herde aus der Verschmelzung nekrotischer Zellen entstanden. Diese lipoidreichen Herde treten nahezu regelmäßig zuerst in der *Z. reticularis* auf. Anfangs sind sie kleiner und in geringerer Zahl vorhanden (2 Monate), später nehmen sie an Zahl zu und sind nach mehreren Monaten auch in der *Z. fasciculata* zu finden. In den mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson gefärbten Schnitten ist an Stelle der Herde, infolge der Lösung der Lipoiden, ein fein netzförmiger, mit kleineren oder grö-

Beren Löchern durchsetzter, aus kleinen Körnchen zusammengesetzter Bau zu sehen. Diese Gebiete sind entweder kernlos oder die Zellkerne zeigen die oben beschriebenen Veränderungen (Abb. 3). In den weniger energisch behandelten Fällen waren die lipoidreichen bzw. nekrotischen Herde — trotz der monatelangen Behandlung und der beträchtlichen Hypertrophie der NNR — entweder gar nicht in Erscheinung getreten oder nur in verhältnismäßig geringer Zahl und Ausbreitung vorhanden. Mitunter war schon nach 3 Monaten energischer Behandlung zu beobachten, daß die zwischen den nekrotischen Herden der *Z. reticularis* liegenden Epithelzellreihen bzw. Zellgruppen, obwohl sie lipoidreich waren, stellenweise schmaler und atropisch wurden. Die Zellkerne sind hier pyknotisch, das zwischen den Zellen liegende Gefäßgeflecht ist stark erweitert und zwischen den Zellreihen erscheinen junge Bindegewebezellen, die sich später vermehren. In derartigen 4—7 Monate alten Fällen findet sich stellenweise Anhäufung fibrösen Bindegewebes, das bei den 8—17 Monate alten Fällen noch ausgeprägter ist und in einzelnen Fällen (17 Monate) sich in zellarmes, schrumpfendes Narbengewebe verwandelt, welches von der *Z. reticularis* her fächerförmig in die *Z. fasciculata* (Abb. 4) oder von der Kapsel her in das Innere der Rinde dringt. Dadurch wird unsere makroskopische Beobachtung der narbigen Einziehungen an der Oberfläche der Nebenniere in manchen verschlepten Fällen auch histologisch erhärtet.

In dem 17 Monate alten Fall war noch festzustellen, daß sich zwischen den Fasern des an Stelle der fast vollkommen zerstörten *Z. reticularis* gebildeten Bindegewebes sehr viel kleinere und größere einfach lichtbrechende (Neutralfett) Lipoidtropfen angehäuft haben. An Stelle der herdförmigen Nekrosen finden sich hingegen nicht aus Tropfen zusammengesetzte sondern vollkommen homogene, einfach lichtbrechende Fettmassen. (Abb. 5.).

Wir wollen noch erwähnen, daß vom 3.—4. Monat anfangen auch in der *Zona glomerulosa* ziemlich viel, anfangs kleinere, später größere Lipoidkörnchen erscheinen und daß dabei sowohl hier wie auch in den Zellen der beiden anderen Schichten der NNR mitunter viel Vakuolen zu sehen sind. In vielen Fällen konnten wir sowohl in der *Z. fasciculata* wie auch in der *Z. reticularis* Zellteilungen beobachten. Eine ähnliche Erscheinung war, jedoch seltener, auch an den Zellen der Marksubstanz zu sehen. Die Vergrößerung der Nebennieren wird daher durch die Anhäufung der Lipoide in den Rindenzellen und durch die Vermehrung der Rindenzellen gemeinsam verursacht.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß wir in den erweiterten Gefäßen sämtlicher Schichten der NNR, besonders aber in der *Z. glomerulosa* und *reticularis* viel feine Lipoidkörnchen vorfanden. In den 2—3 Wochen alten Fällen hat hier die Zahl der Lipoidkörnchen weiter zugenommen, um in den mehrere Monate alten Fällen eine abermalige Vermehrung aufzuweisen. Oft sind die Körnchen zu Haufen zusammengeballt und können dann das eine oder andere Gefäßlumen, embolienartig ausfüllen. Von der Embolie unterschieden sie sich darin, daß sie aus kleineren Körnchen oder Tröpfchen bestehen, die nicht selten weiße Blutkörperchen einschließen. In Bezug auf die Entstehung liegen zwei Möglichkeiten vor: entweder ent-

stammen die Körnchenhaufen dem Blutkreislauf oder sind aus den in übermäßiger Menge Lipoid enthaltenden Zellen, bzw. aus den lipoidreichen nekrotischen Herden in die Gefäße gelangt. Die erste Möglichkeit ließe sich mit der infolge Ammoniakwirkung entstandenen Lipämie (FAZEKAS) erklären. Die in den Zellen sichtbaren Vakuolen und vakuolenhaltigen Fettringe sprechen aber eher für die zweite Möglichkeit. Wahrscheinlich können in der NNR Lipoidablagerung und Lipoidmobilisation in gleicher Weise zustande kommen.

Die Untersuchung der Gefrierschnitte im polarisierten Licht ergibt, daß sich in der Rinde neben den einfach lichtbrechenden Lipoiden auch die doppelt lichtbrechenden Lipide (Cholesterin) auffallend vermehrt haben. In größter Menge sind die letzteren in der *Z. fasciculata* zu finden; sehr wenig oder kein Cholesterin-Fett ist in der *Z. reticularis*, etwas mehr in der *Z. glomerulosa* zu sehen. In den lipoidreichen Herden der *Z. reticularis*, bzw. der *Z. fasciculata*, welche verschiedene Grade der Nekrose aufweisen, waren doppelt lichtbrechende Bestandteile niemals zu beobachten, daher waren diese Gebiete von Cholesterinfetten stets frei.

### *Zusammenfassung.*

1. Kaninchen erhielten längere Zeit hindurch täglich oder jeden zweiten Tag je 50—80 ccm einer 0,5 bis 1%-igen  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung. Das Gewicht beider Nebennieren zusammen schwankte zwischen 40 und 142 cg, der mittlere Wert beträgt 78,22 cg (mittlerer Fehler =  $\pm 1,34$ ). Auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung bergewichtetes und Lebensalters betrug hingegen das gemeinsame Gewicht beider Nebennieren 20—56 cg, Mittelwert 40 cg (mittlerer Fehler =  $\pm 1,34$ ). Auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung beträgt der wahrscheinliche Unterschied zwischen dem Durchschnittsgewicht der Nebennieren behandelter und jenem unbehandelter Tiere 11,62, was besagt, daß es sich hier bestimmt um eine signifikante Differenz handle.

2. Das Durchschnittsgewicht der Nebennieren der mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  behandelten Kaninchen war um nahezu 100% größer als jenes der Kontrolltiere.

3. Die Gewichtszunahme der Nebennieren geht mit der Vergrößerung des Organs einher, was der wesentlichen Verbreiterung der NNR zuzuschreiben ist. Das Nebennierenmark ist nur selten vergrößert, meistens ist es unverändert, mitunter sogar atrophisch.

4. Die histologische Untersuchung im gewöhnlichen und polarisierten Licht ergab, daß sich in allen drei Schichten der NNR, besonders aber in den Zellen der *Zona fasciculata*, die Cholesterin- und Neutralfette wesentlich vermehrt haben. Daneben war auch die Vermehrung der Rindenzellen durch direkte Zellteilung nachzuweisen.

5. In den Nebennieren der längere Zeit hindurch (mehrere Monate) energisch behandelten Kaninchen ist die Entartung und Nekrose der Rindenzellen nachzuweisen. Aus der Verschmelzung nekrotischer Zellgruppen sind Herde entstanden, in denen sich Neutralfette angehäuft haben.

6. Die zugrunde gegangenen Zellen der NNR werden z.T. durch die direkte Teilung der Nachbarzellen ersetzt, z.T. aber bildet sich narbiges Bindegewebe.